

La caféine : esquisse d'une histoire phytochimique

La caféine est présente dans les trois boissons chaudes habituellement associées à nos petits-déjeuners : café, thé et - à bien moindre concentration - le chocolat. Par ailleurs, nombreuses sont les boissons industrielles qui affichent la caféine dans leur composition chimique - les sodas de la série des « cola », par exemple. Le composé qui nous intéresse ici est un métabolite secondaire végétal de structure purique, plus précisément une méthylxanthine. À l'état pur, la caféine se présente sous la forme de cristaux en fines aiguilles soyeuses.

Le composé se retrouve dans des plantes taxinomiquement très variées, comme : le Caféier (*Coffea arabica*, *Coffea canefora*, etc.) une Rubiacée, le Maté (*Ilex paraguariensis*) une Ilicacée, le Guarana (*Paullinia cupana*) une Sapindacée, le Théier (*Camellia sinensis*), une Théacée, ou encore le Kolatier (*Cola nitida*) et le Cacaoyer (*Theobroma cacao*) deux Sterculiacées. En corollaire, les « drogues » - au sens de la pharmacognosie - contenant de la caféine sont nombreuses : baies du Caféier, fèves du Cacaoyer, feuilles du Théier, etc.

Deux autres métabolites secondaires puriques, la théophylline et la théobromine, se trouvent associées à la caféine. La première est présente surtout dans le thé - mais, c'est la caféine ou « théine » qui prédomine -, la seconde surtout dans le cacao, lequel contient de très faibles concentrations en caféine.

Tout, ou presque tout, a déjà été écrit sur la caféine. En conséquence, le présent article n'a aucune prétention à l'exhaustivité : il vise simplement à fournir au lecteur quelques étapes importantes de l'histoire phytochimique du produit. Cette histoire, surtout franco-allemande, s'articule sur celle du Caféier.

Une culture tropicale

Originaire d'Éthiopie, le *Coffea arabica* est un arbuste scientifiquement décrit à partir du XVI^{ème} siècle par plusieurs botanistes européens. Antoine de Jussieu (1686-1758) présente un mémoire très précis devant l'Académie des sciences (1715), puis Carl von Linné (1707-1778) crée l'espèce avec sa dénomination latine (1753). D'abord localisée en Arabie, en Perse, en Égypte, en Afrique du Nord et en Turquie, la culture du Caféier s'étend dès la fin du XVII^{ème} siècle aux territoires coloniaux européens. Les Hollandais introduisent le précieux végétal à Java, acquérant de ce fait un monopole commercial d'un demi-siècle. En 1714, un plant de Caféier offert à Louis XIV par le bourgmestre d'Amsterdam est acclimaté au Jardin royal des plantes médicinales. Il s'ensuit une implantation aux Antilles et la France prend la main sur le commerce européen du café jusqu'à la Révolution. De leur côté, les Anglais cultivent le Caféier en Inde depuis la fin du XVII^{ème} siècle. Via le Surinam et la Guyane française, la plante diffuse au Brésil, puis dans toute l'Amérique latine. Le continent africain sera atteint plus tardivement, au XIX^{ème} siècle.

D'autres espèces que le *Coffea arabica*, longtemps inconnues des européens, poussent spontanément dans les zones tropicales africaines et malgaches. Elles seront décrites et cultivées au XX^{ème} siècle. Ainsi, le *Coffea robusta* sera diffusé à partir du Congo par Lucien Linden (1853-1940), fondateur de la société belge « L'Horticulture coloniale ». Un changement de dénomination est survenu : Émile de Wildeman (1866-1947) a déjà créé l'espèce *Coffea Laurentii* (1900), afin d'honorer son premier descripteur - en 1898 - Émile

Laurent (1861-1904). Ce dernier, professeur de botanique à l'Institut agricole de Gembloux, figure en bonne place parmi les voyageurs naturalistes qui ont sillonné le continent africain.

En France, dès la fin du XIX^{ème} siècle, les travaux botaniques et agronomiques concernant le Caféier se développent au Muséum national d'Histoire naturelle. Cet établissement et sa direction encourageant en effet les études coloniales : Maxime Cornu (1843-1901), professeur de « Culture », crée un cours d'agronomie coloniale (1888), le jardin colonial de Nogent-sur-Marne est fondé (1899), ainsi qu'une chaire des « Productions coloniales d'origine végétale (1929) pour Auguste Chevalier (1873-1956). Spécialiste de la phytogéographie de l'Afrique noire, Chevalier publiera un monumental ouvrage sur *Les caféiers du Globe* (1929-1947) en trois volumes.

Des découvertes simultanées

La découverte et les premières études de la caféine doivent beaucoup à la pharmacie. En effet, deux isollements simultanés - ou quasi simultanés - du produit, à partir des baies de Caféier, sont réalisés par des pharmaciens. L'allemand Friedlieb Ferdinand Runge (1794-1867), sur l'incitation du célèbre romancier Goethe, réussit l'extraction en 1820. Il est suivi de très près, en 1821, par le français Pierre Jean Robiquet (1780-1840). L'idée est dans l'air du temps, puisqu'en 1821 un résultat semblable est obtenu par le célèbre tandem que constituent les pharmaciens Pierre Joseph Pelletier (1788-1822) et Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877). Ces deux derniers décident cependant d'abandonner la paternité de la découverte de la caféine à leur confrère Robiquet.

À l'époque, Robiquet est professeur titulaire de la chaire d'« Histoire naturelle des médicaments » de l'École supérieure de Pharmacie de Paris, alors que Pelletier occupe un poste de professeur-adjoint dans le même service. Le second a déjà isolé avec son collègue Caventou, jeune pharmacien militaire à l'Hôpital Saint-Antoine, plusieurs composés végétaux de première importance : la quinine, la chlorophylle, la strychnine, la brucine et l'émétine. Peu après, Caventou entrera comme professeur-adjoint de chimie à l'École de Pharmacie, où il deviendra le premier professeur de « Toxicologie », à la tête d'une chaire nouvellement créée (1834). Ajoutons qu'à l'époque de la découverte de la caféine, c'est le célèbre pharmacien chimiste Louis Nicolas Vauquelin qui dirige l'école - pas encore faculté - de l'avenue de l'Observatoire. Le savant a déjà isolé le premier acide aminé, l'asparagine, à partir de l'Asperge (1806) et détecté la présence de la nicotine dans les feuilles de tabac (1809). Donc, le corps professoral de l'École de Pharmacie de Paris participe de manière décisive aux recherches phytochimiques qui marquent la première moitié de XIX^{ème} siècle. Signalons enfin que le chimiste M. Oudry isolera en 1827, à partir des feuilles de thé, une théine dont l'identité à la caféine ne sera démontrée que onze ans plus tard par des chimistes allemands.

Il faut à présent donner quelques détails biographiques sur les deux co-découvreurs « officiels » de la caféine, Runge et Robiquet. Le premier d'entre eux travaille comme apprenti dans l'officine de son oncle, avant de préparer deux doctorats : en médecine et en chimie. Runge enseigne ensuite une dizaine d'années dans les universités de Berlin et Breslau, avant de rejoindre l'industrie privée. Ayant du prendre sa retraite prématurément, il subsiste jusqu'à son décès grâce à une pension du roi Frédéric-Guillaume IV. Surnommé « Doktor Gift » - « Docteur poison » - à cause de sa connaissance des toxiques végétaux, Runge met au point vers 1850 la technique de chromatographie sur papier. Il réalise également des travaux pionniers sur la chimie des dérivés du goudron de houille et des colorants de synthèse.

Quant à Robiquet, il débute sa carrière scientifique comme préparateur de Fourcroy (1755-1809) et Vauquelin. De même qu'il existe un « tandem » Pelletier-Caventou, il existe un « tandem » Fourcroy-Vauquelin. Après un séjour dans l'armée Robiquet devient professeur adjoint d'« Histoire naturelle des médicaments » à l'École supérieure de Pharmacie de Paris et répétiteur de chimie à l'École Polytechnique. Nommé professeur titulaire en 1814, il démissionne vingt ans plus tard pour raison de santé et son adjoint Pelletier (cf. *supra*) lui succède. Les recherches de Robiquet se rattachent au versant phytochimique de la matière médicale. En effet, le pharmacien isole de nombreux produits intéressants d'origine végétale : la glycyrrhizine de la Réglisse, la codéine de l'opium, l'alizarine de la Garance, etc. Par ailleurs, Robiquet s'intéresse aux propriétés de plusieurs composés inorganiques.

Un couronnement Nobel

Le Caféier figure dans la Pharmacopée française de 1818, « Caffeyer Arabique - Son fruit le Café - *Coffea arabica* ». C'est Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) et Pelletier qui réalisent en 1823 la première analyse de la caféine, dont la composition chimique exacte est établie en 1832 par Christoph Heinrich Pfaff (1773-1852) et Justus Liebig (1803-1873). Le premier de ces deux auteurs, médecin chimiste et physicien, isole l'acide caféique à partir d'un précipité acide déjà décrit par Runge. En 1897, Eugène Tassily (1867-1940) - futur professeur de physique à la Faculté de Pharmacie de Paris - soutient une thèse de pharmacien de première classe intitulée *Sur le dosage de la caféine* (cf. Bibliographie). Le travail décrit des méthodes permettant de doser le produit dans les végétaux, en particulier le Caféier. Plus tard, la quatrième édition de la Pharmacopée française (1884) consacre à la caféine une brève monographie, intitulée « Caféine - théine, méthylthéobromine » et proposant une réaction colorée d'identification du produit.

Le chimiste allemand Emil Fischer (1852-1919) débute en 1882, sur les dérivés xanthiques, des travaux majeurs qui vont se poursuivre jusqu'au début du XX^{ème} siècle. Utilisant des réactions de dégradations, il démontre que la structure des produits étudiés contient un noyau bicyclique azoté, baptisé par lui « purine » (1884). Fischer synthétise la purine elle-même (1898) et plusieurs de ses dérivés, comme la caféine (1895).

Fischer s'est distingué dans plusieurs domaines de la chimie organique et de la biochimie. Il étudie d'abord des colorants organiques, puis décrit la stéréochimie des sucres simples, dont il réalise la synthèse à partir du glycéraldéhyde. Ceci conduit Fischer à préparer, avec Joseph von Mering (1849-1908), le premier médicament de la série des barbituriques, le Barbital (VÉRONAL^R). En chimie des protéines, Fischer découvre les acides aminés cycliques, la nature de la liaison peptidique et synthétise des oligopeptides. Il est aussi le père du célèbre modèle « clef-serrure », représentant le complexe enzyme-substrat. Consécration suprême, Fischer reçoit en 1902 le second Prix Nobel de Chimie pour ses travaux sur les purines et les sucres.

Dans la conférence qu'il prononce à Stockholm en recevant sa récompense, Fischer insiste sur l'intérêt industriel de la synthèse des xanthines et prédit pour l'avenir la préparation d'un café artificiel : « Il est même possible de produire artificiellement le véritable arôme du café ou du thé, grâce à la synthèse ; avec un peu d'imagination, le jour peut être entrevu où les baies ne seront bientôt plus indispensables à la préparation d'un bon café : une petite quantité de poudre issue de l'industrie chimique, mise en solution dans l'eau, fournira une boisson savoureuse, rafraîchissante et étonnamment bon marché ».

Bibliographie

Chevalier, Auguste (1949) *Le Café*, Collection « Que sais-je ? », Paris : Presses Universitaires de France, 124 p.

Costentin, Jean et Delavaux, Pierre (2010) *Café, thé, chocolat : les bienfaits pour le cerveau et le corps*, Paris : Odile Jacob, 288 p.

Dufrénoy, Marie-Louise et Dufrénoy, Jean (1951) Trois siècles d'histoire du café, *Revue Internationale de Botanique Appliquée et d'Agriculture Tropicale*, vol. XXXI, n°343-344, pp. 312-318.

Mauro, Frédéric (2002) *Histoire du café*, Paris : Desjonquères, 252 p.

Tassily, Eugène (1897) *Sur le dosage de la caféine*, Thèse pour l'obtention du diplôme de pharmacien de première classe, soutenue le 6 mai 1897 à l'École supérieure de Pharmacie de Paris, 56 p.

Zubair, Mohammad, Hassan Mahmoud et Al-Meshal, Ibrahim (1986) Caffeine, in : K. Florey ed. *Analytical Profiles of Drug Substances*, New-York : Academic Press, vol. 15, pp. 71-150.

Philippe JAUSSAUD, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1 (EA 4148 S₂HEP et IUT Biologie)